

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/52	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/06464 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. März 1995 (09.03.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02643 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. August 1994 (10.08.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 29 503.7 1. September 1993 (01.09.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GALENIK LABOR FREIBURG GMBH DR. U. POSANSKI [DE/DE]; Hanferstrasse 9, D-79108 Freiburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): POSANSKI, Ulrich [DE/DE]; Auwaldstrasse 97, D-79110 Freiburg (DE). (74) Anwalt: WEISERT, Annekäte; Kraus, Weisert & Partner, Thomas-Wimmer-Ring 15, D-80539 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, FI, JP, NO, NZ, US, eu- ropäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR THE TARGETED TREATMENT OF MORBUS CROHN AND COLITIS ULCEROSA (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE ZUR GEZIELTEN BEHANDLUNG VON MORBUS CROHN UND COLITIS ULCEROSA (57) Abstract <p>The invention relates to a pharmaceutical preparation containing an immunosuppressive active agent in solution in a starch or hard or soft gelatin capsule coated with one or more polymer films. The invention also relates to a process for producing the pharmaceutical preparation.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Präparat, das einenimmunsuppressiven Wirkstoff in gelöster Form in einer mit einem oder mehreren Polymerfilmen überzogenen Stärke kapsel, Hart- oder Weichgelatine kapsel enthält. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung des pharmazeutischen Präparats.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

- 1 -

Beschreibung

Pharmazeutische Präparate zur gezielten Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Präparat zur enteralen Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, welches einen immunsuppressiven Wirkstoff enthält, der zur gezielten, lokalen Wirkung im Darmbereich in Form einer besonderen galenischen Formulierung verabreicht wird, seine Verwendung und ein Verfahren zu seiner Herstellung.

Die heute bekannten Therapien zur Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind nicht sehr effektiv. Am Ende der medikamentösen Behandlung steht meistens der chirurgische Eingriff am Patienten. Es gibt zahlreiche Ansätze, die therapeutischen Möglichkeiten zu erweitern und zu verbessern, jedoch hat kein Ansatz die medizinischen Bedürfnisse bis heute optimal erfüllen können.

Eine Möglichkeit zur lokalen, enteralen Therapie der inflammatorischen Darmerkrankungen wurde mit der Entwicklung und Verwendung von speziellen Mesalazin-haltigen (5-Aminosalicylsäure) Präparaten eröffnet, die den Wirkstoff im distalen Teil des Dünndarms und im Dickdarm freisetzen. Es handelt sich bei diesen Präparaten um feste Darreichungsformen, die den Wirkstoff trotz seiner Schwerlöslichkeit in kristalliner Form enthalten.

- 2 -

Eine neue Möglichkeit stellt die Anwendung von immunsuppressiven Wirkstoffen dar, die wirksamer sind als die Salicylsäurederivate, jedoch bei systemischer Applikation in therapeutisch wirksamen Dosierungen erhebliche Nebenwirkungen aufweisen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein pharmazeutisches Präparat zur gezielten Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, das einen immunsuppressiven Wirkstoff enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Präparat soll gezielt im Dün- und Dickdarm wirken und eine lokale, enterale Anwendung des immunsuppressiven Wirkstoffs am Ort des inflammatorischen Erkrankungsgeschehens sicherstellen.

Überraschenderweise wird eine Verbesserung des Verhältnisses von Wirkung zu Nebenwirkungen der immunsuppressiven Wirkstoffe, d.h. eine Vergrößerung der therapeutischen Breite, durch die lokale Anwendung der Wirkstoffe in Form eines neuen pharmazeutischen Präparates erreicht, welches den Wirkstoff zum Ort des inflammatorischen Erkrankungsgeschehens transportiert und dort optimal zur Wirkung kommen läßt.

Die hier beanspruchten immunsuppressiven Wirkstoffe aus der Gruppe der Macrolide sind schwerlöslich in wäßrigen Medien, wie z.B. im Lumen des Gastrointestinaltraktes. Besonders in dem zur Wirkung des Präparates vorgesehenen Bereich des distalen Dünndarmes und des Dickdarmes sind die Auflösungsbedingungen, bedingt durch das geringe Flüssigkeitsangebot, äußerst ungünstig für schwerlösliche Wirkstoffe. Als Konsequenz sollte der Wirkstoff vorteilhafterweise in bereits gelöster Form zum Ort der Erkrankung transportiert werden. Idealerweise wird hierzu eine Lösung des Wirkstoffes in Stärkekapseln, Hart- oder Weichgelatine-kapseln abgefüllt. Die native Gelatine-kapsel oder Stärkekapsel übersteht den Transit durch den Magen und oberen Dünndarmbereich nicht.

- 3 -

Die unerwünschte Auflösung der Kapselhülle im Magen- bzw. oberen Dünndarmbereich wird durch das Überziehen der äußeren Kapselwand mit einem Polymerfilm verhindert. Die Auswahl und Verwendung geeigneter Polymeren, inclusive Zuschlagstoffe wie z.B. Weichmacher und Porenbildner, steuert den Ort der Kapselauflösung und die Freigabe der wirkstoffhaltigen Lösung.

Gegenstand der Erfindung ist ein pharmazeutisches Präparat, das einen immunsuppressiven Wirkstoff in gelöster Form in einer mit einem oder mehreren Polymerfilmen überzogenen Stärke kapsel, Hart- oder Weichgelatine kapsel enthält.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen Präparats, das dadurch gekennzeichnet ist, daß der Wirkstoff in einem zur Verkapselung in Stärke- oder Gelatine kapseln geeigneten Lösungsmittel oder einem Gemisch aus mehreren Lösungsmitteln und gegebenenfalls Lösungsvermittlern und/oder anderen Hilfsstoffen gelöst wird, die Lösung in an sich bekannter Weise in Stärke-, Hart- oder Weichgelatine kapseln in abgemessener Dosis eingefüllt wird, die Kapseln verschlossen werden und die Kapseln mit einer Lösung oder Dispersion eines Polymeren oder Polymerengemisches beschichtet und getrocknet werden, wobei der Beschichtungsvorgang ein oder mehrere Male wiederholt werden kann.

Das erfindungsgemäße Präparat ist zur lokalen, enteralen Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa geeignet. Es enthält einen in Wasser schwerlöslichen immunsuppressiven Wirkstoff. Als Wirkstoff enthält das erfindungsgemäße Präparat Rapamycin, Tacrolimus, Cyclosporin A oder Kombinationen dieser Wirkstoffe. Zum Auflösen des Wirkstoffs sind solche Lösungsmittel geeignet, die pharmazeutisch verträglich sind und in denen sich der Wirkstoff löst.

Beispiele hierfür sind Ethanol, 1,2-Propylenglykol, Glycerin, Polyethylenglykol 300/400, Benzylalkohol, mittelkettige Triglyceride und pflanzliche Öle.

Der Lösung aus Wirkstoff und Lösungsmittel können gegebenenfalls übliche Arzneimittelhilfsstoffe, beispielsweise oberflächenaktive Mittel und Mittel zur Beeinflussung der Viskosität, zugesetzt werden. Beispiele für derartige Hilfsstoffe sind Mono-/Difettsäureglyceride, Sorbitanfettsäureester, Polysorbate, Mirj[®] 52, Lecithin, Natriumlaurylsulfat, Dioctylsulfosuccinat-Natrium, Cremophor[®] RH40/EL, Aerosil und wasserlösliche Cellulosederivate.

Es können auch Gemische der Lösungsmittel und der vorgenannten Hilfsstoffe verwendet werden. Die Wirkstoffkonzentration in dem Lösungsmittel oder Gemisch wird so eingestellt, daß sie zwischen 0,2 und 20 % (Gew./Gew.), vorzugsweise zwischen 1 und 15 % (Gew./Gew.), besonders bevorzugt zwischen 2 und 10 % (Gew./Gew.), liegt. Die Lösung des Wirkstoffes wird in einer Menge von 0,05 ml bis 2 ml, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 1,4 ml, in eine übliche Stärkekapsel, Weich- oder Hartgelatine kapsel abgefüllt. Als Gelatine kapseln oder Stärkekapseln können die verwendet werden, die üblicherweise auf pharmazeutischem Gebiet eingesetzt werden und im Handel erhältlich sind. Gegebenenfalls kann die Kapsel zusätzlich mit einer Banderole versehen werden, um zu verhindern, daß die Wirkstofflösung ausläuft. Die Herstellung der Weichgelatine kapseln erfolgt beispielsweise analog dem bekannten Scherer-Verfahren. Die Stärkekapseln sind unter dem Handelsnamen Capill[®] erhältlich.

Um die lokale, enterale Anwendung der immunsuppressiven Wirkstoffe Deoxyspergualin, Rapamycin, Tacrolimus und Cyclosporin A zu ermöglichen, muß nach dem Schlucken der Kapsel

der Transit der intakten Kapsel durch den Magen und den oberen Dünndarmbereich gewährleistet werden. Hierzu wird die Weich- oder Hartgelatine-kapsel mit einem oder mehreren Polymerfilmen überzogen, wobei die gezielte Kapselauflösung und Wirkstofffreigabe durch die Filmkomposition erreicht wird. Hierzu bieten sich zwei Prinzipien oder eine Kombination dieser Prinzipien an:

1. Die vorzeitige Kapselauflösung wird durch das Umhüllen der Kapsel mit einem Säuregruppen enthaltenden Polymerfilm verhindert, wobei der Säuretyp und die Anzahl der Säuregruppen die Auflösung des Filmes in Abhängigkeit vom pH-Wert der Umgebung steuern.
2. Die Kapselauflösung wird durch Diffusionsmechanismen gesteuert, wobei der Polymerfilm wasserunlöslich ist und die Diffusionsvorgänge durch Zuschlagstoffe, wie beispielsweise wasserlösliche Porenbildner und Weichmacher, beeinflusst werden.

Im Sinne dieser Erfindung besonders geeignete Polymere sind für das Prinzip 1:

Celluloseacetatrimellitat, -acetatsuccinat, -acetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, -acetatsuccinat, Carboxymethylethylcellulose (Handelsname z.B. Duodcell®), Polyvinylacetatphthalat (Handelsprodukte z.B. Coateric®, Opadry Enteric®), Copolymerisate aus Vinylacetat und Crotonsäure (Handelsprodukt z.B. Coating CE 5142®), Polymethacrylate, wie z.B. Copolymerisate aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat, Copolymerisate aus Methacrylsäure und Ethylacrylat (Handelsprodukte sind z.B. Eudragit® L/L30D). Es können auch Mischungen dieser Polymeren verwendet werden.

Geeignete Polymere für das Prinzip 2 sind:

Methylcellulose (Handelsname z.B. Methocel), Ethylcellulose (Handelsprodukt z.B. Ethocel[®], Aquacoat[®] ECD30), Celluloseacetat, Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Polyvinylderivate, wie z.B. Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Vinylacetat/Vinylpyrrolidon-Copolymere (Handelsprodukte sind z.B. PVP-VA-Typen der GAF), Copolymerisate aus Methacrylsäure und Ethylacrylat (Handelsprodukte sind z.B. Eudragit[®] RL/RS/NE30D/RL30D/RS30D), Copolymerisate aus Polymethylvinylether und Malonsäureanhydrid, Copolymerisate aus Polymethylvinylether und Malonsäure oder deren Ethyl-, Isopropyl-, n-Butylestern (Handelsprodukte sind z.B. die Gantrez[®]-Polymeren der Serien ES/AN/S), oder Mischungen dieser Polymeren.

Für beide Prinzipien ist darüberhinaus die Dicke des Polymerfilmes auf der Kapseloberfläche für den Verlauf der Kapselauflösung und die Wirkstofffreigabe von Bedeutung. Die notwendige Filmdicke kann für jedes Polymere individuell verschieden sein. Zusätzlich hängt sie von anderen Hilfsstoffen, wie z.B. Weichmachern, dem während des Befilmungsprozesses verbrauchten Lösungs- oder Dispersionsmittel, der Filmauftragstechnik und der Kapselform ab. In der Praxis liegen die Auftragsmengen zwischen 1 mg/cm² und 100 mg Filmtrockensubstanz / cm² Kapseloberfläche. Der Gewichtsanteil des getrockneten Filmüberzuges an der gesamten Arzneiform liegt in der Regel unterhalb von 10 % (Gew.).

Werden beide Prinzipien in Kombination benutzt und die Polymeren getrennt aufgetragen, dann dient ein Film entsprechend dem Prinzip 1 als äußerer Film. Dieser äußere Film muß eine Auflösungszeit von mehr als 2 Stunden in Magensaft aufweisen.

Die Eigenschaften der Polymerfilme können weiterhin durch Zusätze von Porenbildnern und Weichmachern beeinflusst werden. Geeignete Porenbildner zur Bildung von offenen Poren und damit zur Steigerung der Diffusionsrate durch den Polymerüberzug sind wasserlösliche Stoffe, wie z.B. Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Glycerin, Polyethylenglykol bestehend aus weniger als 6000 Ethylenoxideinheiten, 1,2-Propylenglykol, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose sowie deren Mischungen. Der Gewichtsanteil der Porenbildner am getrockneten Filmüberzug ist kleiner als 20 % (Gew./Gew.).

Als Weichmacher sind geeignet die Alkylester der Zitronensäure, Weinsäure und 1,8-Octandicarbonsäure, wie z.B. Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutyltartrat, Diethylsebacat, bzw. Ester der Phthalsäure, wie z.B. Dimethylphthalat, Diethylphthalat, Dioctylphthalat, bzw. Glycerinester, wie z.B. Rizinusöl, Sesamöl, acetylierte Fettsäureglyceride, Glycerintriacetat, Glycerindiacetat, bzw. höhere Alkohole, wie z.B. Glycerin, 1,2-Propylenglykol, bzw. Polyether, wie z.B. Polyethylenglykole und Polyoxyethylen-Polypropylen-Blockcopolymere, bzw. Netzmittel, wie z.B. PEG-400-Stearat, Sorbitanmonooleat, PEG-Sorbitanmonooleat.

Das Polymere oder ein Gemisch aus Polymeren wird zum Auftragen in einem organischen Lösungsmittel bzw. in einem Lösungsmittelgemisch aufgelöst oder dispergiert. Als Lösungsmittel sind beispielsweise Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Aceton, Ethylacetat, Methylethylketon, Methanol, Methylenchlorid, tert.-Butanol, Propylenglykolmonomethylether und Wasser geeignet.

Es können auch Lösungsmittelgemische oder Gemische dieser Lösungsmittel mit Wasser verwendet werden. Zur besseren Verarbeitung der Filmüberzüge können diesen übliche Hilfsstof-

fe, wie beispielsweise kolloidales Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat, zugesetzt werden. Zum Auftragen und Trocknen des Polymerfilms sind alle bekannten Verfahren zur Tabletten- oder Pelletbefilmung, wie z.B. das Tauchschwert-, Tauchrohr-, Dragier-, Wirbelschicht-, Wurster-, Accela-Cota-, Hi-Coater-, Driacoater- oder Kugelcoaterverfahren, geeignet.

Der Fachmann kann durch einfache Vorversuche die Eigenschaften der Polymerfilme feststellen. Es ist hierbei von wesentlicher Bedeutung, daß nach dem Schlucken des Präparats der Transit der intakten Kapsel durch den Magen und den oberen Dünndarmbereich gewährleistet wird.

Beispielsweise werden die überzogenen Kapseln einer Prüfung der Wirkstofffreisetzung in einer "Dissolution-Rate"-Testapparatur mit Drehkörbchen nach USP unterworfen. Hierzu werden die Kapseln zunächst für zwei Stunden künstlichem Magensaft ausgesetzt. Danach wird das Medium auf künstlichen Darmsaft pH 6,8 umgestellt. Nach weiteren vier Stunden wird auf künstlichen Darmsaft pH 7,2 eingestellt. Während der gesamten Versuchsdauer wird die Wirkstoffkonzentration im Medium, z.B. mit einer geeigneten HPLC-Methode, fortlaufend bestimmt. Der Wirkstoff sollte während der Versuchsperioden in künstlichem Magensaft und in künstlichem Darmsaft pH 6,8 nicht detektierbar sein, ansonsten könnte der Transit der intakten Kapsel zum Wirkort nicht gewährleistet werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

- 9 -

Beispiel 1

Die folgende Wirkstofflösung wird in ovale Weichgelatinekap-
seln der Größe 5 minims gefüllt:

Angaben in mg/Kapselinhalt nach der Herstellung:

Cyclosporin A	25,0
Ethanol 96%ig	25,0
Polyoxyethylen-(40)-hydriertes Rizinusöl	87,5
Neutralöl	50,0
Di/Tri/Tetraglycerolfettsäureester	62,5

Auf die getrockneten Weichgelatinekap-
seln werden nachfolgend
zwei Polymerfilme aufgetragen. Hierzu werden 250.000 Weich-
gelatinekap-
seln in eine Accela-Cota (AC48) gefüllt. Von der
ersten Polymerlösung werden 15,0 kg aufgesprüht und das Lö-
sungsmittel wird während des Prozesses kontinuierlich ent-
fernt. Die Zulufttemperatur zum Abtrocknen der Kapseln be-
trägt 35°C.

Die erste Polymerlösung besteht aus (Angaben in Gew.-%):

Ethylcellulose	5,0
Triacetin	1,0
Polyethylenglykol 1500	0,6
Ethanol 96%ig	93,4

Die zweite Polymerlösung besteht aus (Angaben in Gew.-%):

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP-55)	8,0
Dest. acetylierte Glyceride	0,8
Aceton	46,0
Ethanol 96%ig	45,2

13,5 kg der zweiten Lösung werden in der gleichen Apparatur aufgetragen. Die Zulufttemperatur wird auf 30°C abgesenkt. Nach Abschluß des Filmauftrages wird die Temperatur zum Entfernen von Restlösungsmitteln auf 40°C angehoben.

Beispiel 2

Die folgende Lösung von Tacrolimus wird in Weichgelatinekapselform der Größe 8 minim gefüllt:

Angabe des Kapselinhaltes in mg pro Kapsel nach der Herstellung:

Tacrolimus	10,0
Polysorbat 80	270,0
Neutralöl	135,0
Sorbitanmonolaurat	45,0

Auf die getrockneten Kapseln wird ein Celluloseacetatfilm aufgetragen. Hierzu werden 150.000 Kapseln in einen Driacoater (DR 1200) mit Lösungsmittelrückgewinnungssystem gefüllt. Die Zulufttemperatur wird während der Befilmung auf 30°C eingestellt. Die aufgesprühte Polymerlösung hat die folgende Komposition :

Celluloseacetat	5,0
Polyethylenglykol 4000	0,3
Aceton	80,0
Wasser	14,7

Beispiel 3

Eine Lösung mit dem Wirkstoff Rapamycin wird in Hartgelatinekapselform der Größe "1" abgefüllt. Die Angaben entsprechen dem Kapselinhalt in mg.

- 11 -

Rapamycin	5,0
Polysorbat 60	230,0
Polyethylenglykol 400	190,0
Glycerol	5,0
1,2-Propylenglykol	20,0
Gesamtinhalt	450,0

Hinzu kommt das Leergewicht der Kapsel von 77 mg. Auf diese gefüllten Hartgelatine-kapseln werden nacheinander drei Polymerlösungen aufgetragen (Angaben jeweils in Gew.-%).

Die Komposition der ersten Lösung:

Hydroxypropylcellulose	7,5
Polyethylenglykol 1500	0,5
Ethanol 96%ig	92,0

Dieser Polymerfilm wird zum verschließen der Kapseln aufgetragen und dient den weiteren Verarbeitungsstufen (Undercoat).

Die Komposition der zweiten Lösung:

Eudragit RS 30D	27,0
Eudragit RL 30D	6,0
Triethylcitrat	2,0
Talkum	2,5
Wasser	62,5

Die Komposition der dritten Lösung:

Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat	10,0
Triethylcitrat	3,0
Talkum	3,0
Wasser	84,0

- 12 -

Die Befilmung erfolgt in einer Wirbelschichtapparatur. Die Zulufttemperatur liegt während der Befilmung bei 48°C. Die Sprührate und der Luftdurchsatz werden so eingestellt, daß die Ablufttemperatur bei 21°C bleibt.

Ansprüche

1. Pharmazeutisches Präparat, das einen immunsuppressiven Wirkstoff in gelöster Form in einer mit einem oder mehreren Polymerfilmen überzogenen Stärkekapsel, Hart- oder Weichgelatine kapsel enthält.
2. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff Rapamycin, Tacrolimus, Cyclosporin A oder Kombinationen dieser Wirkstoffe enthält.
3. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Kapselüberzug aus einem Polymer aus der Gruppe der Cellulosederivate, der Methacrylsäurederivate, der Polyvinyl derivate oder deren Mischungen besteht.
4. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Hart- oder Weichgelatine kapsel mit einem Polymerfilm oder mehreren Polymerfilmen aus Methyl-, Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat, Celluloseacetatpropionat, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylacetatphthalat, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymeren, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymeren, Polymethylvinylether-Malonsäureanhydrid-Copolymerisaten, Polymethylvinylether-Malonsäure-Ethyl-, -Isopropyl-, -n-Butylester-Copolymerisaten oder deren Mischungen überzogen sind.

5. Pharmazeutisches Präparat nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkonzentration (w/w) in der verkapselten Lösung zwischen 0,2 und 20 %, vorzugsweise zwischen 1 und 15 %, besonders bevorzugt zwischen 2 und 10 %, liegt.

6. Pharmazeutisches Präparat nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der gelöste Wirkstoff im Dünn- und/oder Dickdarmbereich des Menschen aus der Kapsel freigesetzt wird.

7. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

8. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einem zur Verkapselung in Stärkekapseln oder Gelatinekapseln geeigneten Lösungsmittel oder einem Gemisch aus mehreren Lösungsmitteln und anderen Hilfsstoffen gelöst wird, die Lösung in an sich bekannter Weise in Stärkekapseln, Hart- oder Weichgelatinekapseln in abgemessener Dosis eingefüllt wird, die Kapseln verschlossen werden und die Kapseln mit einer Lösung oder Dispersion eines Polymeren oder Polymerengemisches beschichtet und getrocknet werden, wobei der Beschichtungsvorgang ein oder mehrere Male wiederholt werden kann.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 94/02643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US,A,5 206 219 (DESAI) 27 April 1993 see the whole document see column 2, line 15 - line 16 ---	1-4,7,8 1-8
Y	EP,A,0 533 433 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 24 March 1993 see the whole document see page 4, line 40 - line 41 ---	1-4,6-8
Y	DATABASE WPI Week 9008, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 90-056185 & JP,A,2 011 514 (NIPPON KAYAKU KK ET AL.) 16 January 1990 see abstract --- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 December 1994

Date of mailing of the international search report

20.12.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No

PCT/EP 94/02643

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BE,A,895 724 (SANDOZ S.A.) 28 July 1983 see page 5; example 2 ---	5
A	EP,A,0 225 189 (R.P. SCHERER CORPORATION) 10 June 1987 see page 2, line 18 - page 3, line 3 see page 4, line 20 - page 7, line 5 see page 10, line 18 - page 12, line 17 ---	1-8
A	FR,A,2 239 991 (R.P. SCHERER G.M.B.H.) 7 March 1975 see the whole document ---	1,4,7,8
A	EP,A,0 148 811 (LEJUS MEDICAL AKTIEBOLAG) 17 July 1985 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/02643

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5206219	27-04-93	NONE	
EP-A-0533433	24-03-93	AU-A- 2450792	18-03-93
		CA-A- 2078379	18-03-93
		HU-A- 64846	28-03-94
		JP-A- 5194529	03-08-93
		US-A- 5286730	15-02-94
		US-A- 5286731	15-02-94
BE-A-895724	28-07-83	AU-B- 558155	22-01-87
		AU-A- 1085183	11-08-83
		JP-A- 58134031	10-08-83
EP-A-0225189	10-06-87	DE-A- 3686936	12-11-92
		JP-A- 62195324	28-08-87
		US-A- 4910021	20-03-90
FR-A-2239991	07-03-75	DE-A- 2340060	20-02-75
		BE-A- 818628	02-12-74
		NL-A- 7409483	11-02-75
		US-A- 3959540	25-05-76
EP-A-0148811	17-07-85	SE-B- 457505	09-01-89
		DE-A- 3586206	16-07-92
		EP-A, B 0293347	30-11-88
		SE-A- 8400085	11-07-85
		SE-B- 462529	09-07-90
		SE-A- 8600202	17-01-86
		US-A- 5001161	19-03-91
		US-A- 5081154	14-01-92
		US-A- 4780318	25-10-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen

PCT/EP 94/02643

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K9/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfung (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X Y	US,A,5 206 219 (DESAI) 27. April 1993 siehe das ganze Dokument siehe Spalte 2, Zeile 15 - Zeile 16 ---	1-4,7,8 1-8
Y	EP,A,0 533 433 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 24. März 1993 siehe das ganze Dokument siehe Seite 4, Zeile 40 - Zeile 41 ---	1-4,6-8
Y	DATABASE WPI Week 9008, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 90-056185 & JP,A,2 011 514 (NIPPON KAYAKU KK ET AL.) 16. Januar 1990 siehe Zusammenfassung ---	1-8
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Dezember 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20.12.94

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beiensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/02643

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BE,A,895 724 (SANDOZ S.A.) 28. Juli 1983 siehe Seite 5; Beispiel 2. ----	5
A	EP,A,0 225 189 (R.P. SCHERER CORPORATION) 10. Juni 1987 siehe Seite 2, Zeile 18 - Seite 3, Zeile 3 siehe Seite 4, Zeile 20 - Seite 7, Zeile 5 siehe Seite 10, Zeile 18 - Seite 12, Zeile 17 ----	1-8
A	FR,A,2 239 991 (R.P. SCHERER G.M.B.H.) 7. März 1975 siehe das ganze Dokument ----	1,4,7,8
A	EP,A,0 148 811 (LEJUS MEDICAL AKTIEBOLAG) 17. Juli 1985 -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02643

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-5206219	27-04-93	KEINE	
EP-A-0533433	24-03-93	AU-A- 2450792	18-03-93
		CA-A- 2078379	18-03-93
		HU-A- 64846	28-03-94
		JP-A- 5194529	03-08-93
		US-A- 5286730	15-02-94
		US-A- 5286731	15-02-94
BE-A-895724	28-07-83	AU-B- 558155	22-01-87
		AU-A- 1085183	11-08-83
		JP-A- 58134031	10-08-83
EP-A-0225189	10-06-87	DE-A- 3686936	12-11-92
		JP-A- 62195324	28-08-87
		US-A- 4910021	20-03-90
FR-A-2239991	07-03-75	DE-A- 2340060	20-02-75
		BE-A- 818628	02-12-74
		NL-A- 7409483	11-02-75
		US-A- 3959540	25-05-76
EP-A-0148811	17-07-85	SE-B- 457505	09-01-89
		DE-A- 3586206	16-07-92
		EP-A, B 0293347	30-11-88
		SE-A- 8400085	11-07-85
		SE-B- 462529	09-07-90
		SE-A- 8600202	17-01-86
		US-A- 5001161	19-03-91
		US-A- 5081154	14-01-92
		US-A- 4780318	25-10-88

Description

Pharmaceutical Preparations for the targeted treatment of Morbus Crohn and Colitis ulcerosa

The invention relates to a pharmaceutical preparation for the enteral treatment of Morbus Crohn and Colitis ulcerosa containing an immunosuppressive active agent, which is administered for specific, local effect in the intestinal region in the form of a special galenical formulation, its application and a method for its manufacture.

The therapies known today for the treatment of Morbus Crohn and Colitis ulcerosa are not very effective. At the end of treatment with drugs, the patients usually undergo surgical intervention. There have been numerous attempts to extend or improve the therapeutical possibilities, but to date no attempt has been able to satisfactorily meet the medical requirements.

One possibility as regards local enteral therapy for inflammatory intestinal diseases was opened up by the development and application of special mesalazine-containing (5-aminosalicylic acid) preparations which release the active agent in the distal portion of the small intestine and in the large intestine. These preparations involve solid forms of administration, which contain the active agent despite its low solubility in crystalline form.

A new possibility is the use of immunosuppressive active agents, which are more effective than the salicylic acid derivatives but present significant side-effects with systemic application in therapeutically effective dosages.

The invention in question is based on the objective of making available a pharmaceutical preparation for the targeted treatment of Morbus Crohn and Colitis ulcerosa, which contains an immunosuppressive active agent. The preparation should act specifically in the small and large intestines and ensure a local, enteral application of the immunosuppressive active agent at the site of the inflammatory disease.

Surprisingly, an improvement of the ratio of effect to side-effects of the immunosuppressive active agent, i.e. an increase in the therapeutical range, is achieved by local application of the active agents in the form of a new pharmaceutical preparation which transports the active agent to the site of occurrence of the inflammatory disease and there allows it to optimally take effect.

The immunosuppressive active agents claimed here, from the macrolide group, are of low solubility in aqueous media, such as for example in the lumen of the gastrointestinal tract. Especially in the region of the distal small intestine and of the large intestine where the preparation is intended to take effect, due to the small supply of fluid, the dissolving conditions are extremely unfavourable for active agents which have low solubility. As a result, the active agent should preferably be transported to the site of the disease in already dissolved form. For this purpose, a solution of the active agent is ideally placed in starch capsules or hard or soft gelatine capsules. The basic gelatine capsule or starch capsule does not survive the transit through the stomach and upper region of the small intestine. The undesirable dissolving of the capsule shell in the stomach or upper region of the small intestine is prevented by coating the outer wall of the capsule with a polymer film. The selection and use of suitable polymers, including additives such as for example softening agents and pore-forming materials, control where the capsule dissolves and releases the solution containing the active agent.

Object of the invention is a pharmaceutical preparation containing an immunosuppressive active agent in dissolved form in a starch capsule or a hard or soft gelatine capsule coated with one or more polymer films.

Another object of the invention is a method for manufacturing the preparation according to the invention, which is characterized in that the active agent is dissolved in a solvent or a mixture of several solvents and if necessary solubilizers and/or other auxiliary materials which are suitable for encapsulating in starch or gelatine capsules, in that the solution is placed in a way known per se in starch capsules or hard or soft gelatine capsules in measured doses, in that the capsules are sealed and the capsules are coated with a solution or dispersion of a polymer or polymer mixture and are dried, whereby the coating process can be repeated one or more times.

The preparation according to the invention is suitable for the local, enteral treatment of Morbus Crohn and Colitis ulcerosa. It contains an immunosuppressive active agent which has low solubility in water. The preparation according to the invention contains as active agent Rapamycin, Tacrolimus, Cyclosporin A or combinations of these active agents. For dissolving the active agent, those solvents are suitable which are pharmaceutically well-tolerated and in which the active agent will dissolve.

Examples of these are ethanol, 1,2-propyleneglycol, glycerine, polyethyleneglycol 300/400, benzyl alcohol, medium-chain triglycerides and plant oils.

If need be, standard pharmaceutical auxiliary materials, for example surface-active agents and agents for influencing viscosity, may be added to the solution of active agent and solvent. Examples of such auxiliary materials are mono-/di-

fatty acid glycerides, sorbitane fatty acid esters, polysorbates, Mirj^(R) 52, lecithin, sodium lauryl sulphate, dioctyl sulphosuccinate sodium, Cremophor^(R) RH40/EL, Aerosil and water-soluble cellulose derivatives.

Mixtures of solvents and of the above-mentioned auxiliary materials can also be used. The concentration of the active agent in the solvent or mixture is adjusted so that it lies between 0.2 and 20% (wt./wt.), preferably between 1 and 15% (wt./wt.), and best of all between 2 and 10% (wt./wt.). The solution of the active agent is put in a standard starch capsule or soft or hard gelatine capsule in an amount of 0.05 ml to 2 ml, preferably in an amount of 0.1 to 1.4 ml. As gelatine capsules or starch capsules, those can be used which are usually used in the pharmaceutical field and are readily available on the market. If need be, the capsule may also be provided with a sealing strip to prevent the active agent solution from leaking out. The soft gelatine capsules are manufactured for example in a similar way to the known Scherer method. The starch capsules are available under the trade name Capill^(R).

In order to allow the local, enteral application of the immunosuppressive active agents Deoxyspergualin, Rapamycin, Tacrolimus and Cyclosporin A, after swallowing of the capsule, the transit of the intact capsule through the stomach and upper region of the small intestine must be ensured. For this purpose, the soft or hard gelatine capsule is coated with one or more polymer films, the targeted dissolving of the capsule and releasing of the active agent being achieved by the composition of the film. In this respect, there are two principles or a combination of these principles:

1. The premature dissolving of the capsule is prevented by coating the capsule with a polymer film containing acid groups, the type of acid and the number of acid groups controlling dissolving of the film depending on the pH value of the surroundings.

2. The dissolving of the capsule is controlled by diffusion mechanisms, the polymer film being insoluble in water and the diffusion processes being influenced by additives, such as for example water-soluble pore-forming materials and softening agents.

In the sense of this invention, polymers particularly suitable in respect of Principle 1 are:

Cellulose acetate trimellitate, -acetate succinate, -acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulosephthalate, -acetate succinate, carboxymethylethylcellulose (trade name for example Duodcell^(R)), polyvinyl acetate phthalate (commercial products e.g. Coateric^(R), Opadry Enteric^(R)), copolymers of vinyl acetate and crotonic acid (commercial product e.g. Coating CE 5142^(R)), polymethacrylates such as for example copolymers of methacrylic acid and methyl methacrylate, copolymers of methacrylic acid and ethyl acrylate (commercial products are for example Eudragit^(R) L/L300). Mixtures of these polymers can also be used.

Suitable polymers in respect of Principle 2 are:

Methyl cellulose (trade name for example Methocel), ethyl cellulose (commercial product for example Ethocel^(R), Aquacoat^(R) ECD30), cellulose acetate, cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, polyvinyl derivatives, such as for example polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, vinyl acetate/vinyl pyrrolidone copolymers (commercial products are for example PVP-VA types of GAF), copolymers of methacrylic acid and ethyl acrylate (commercial products are for example Eudragit^(R) RL/RS/NE300/RL300/RS300), copolymers of polymethylvinylether and malonic acid anhydride, copolymers of polymethylvinylether and malonic acid or its ethyl, iso-propyl, n-butyl esters (commercial products are for example the Gantrez^(R) polymers of the series ES/AN/S), or mixtures of these polymers.

In respect of the two principles, the thickness of the polymer film on the surface of the capsule is also of significance for the progress of dissolving of the capsule and releasing of the active agent. The necessary film thickness can be different for each polymer. It also depends on other auxiliary materials, such as for example softening agents, the solvent or dispersion agent used during the filming process, the technique used for applying the film and the form of capsule. In practice, the amounts applied are between 1 mg/cm² and 100 mg dry substance of the film/cm² surface of the capsule. The proportion by weight of the dried film coating to the total form of the drug generally lies below 10% (weight).

Should both principles be used in combination and the polymers applied separately, then a film corresponding to Principle 1 serves as outer film. This outer film must have a dissolving time of more than 2 hours in the gastric juice.

The properties of the polymer films can be further influenced by the addition of pore-forming materials and softening agents. Suitable pore-forming materials for forming open pores and consequently for increasing the diffusion rate through the polymer coating are water-soluble agents, such as for example lactose, saccharose, sorbitol, mannite, glycerine, polyethyleneglycol consisting of less than 6000 ethylene oxide units, 1,2-propylene glycol, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose as well as their compounds. The proportion by weight of the pore-forming materials to the dried film coating is less than 20% (wt./wt.).

The following are suitable as softening agents: the alkyl esters of citric acid, wine acid and 1,8-octane dicarbonic acid, such as for example triethylcitrate, tributylcitrate, acetyl triethylcitrate, dibutyl tartrate, diethylsebacate, or esters of phthalic acid, such as for example dimethylphthalate,

diethylphthalate, dioctylphthalate, or glycerine esters, such as for example castor oil, sesame oil, acetylated fatty acid glycerides, glycerine triacetate, glycerinediacetate or higher alcohols, such as for example glycerine, 1.2-propylene glycol, or polyethers, such as for example polyethyleneglycols and polyoxyethylene-polypropylene block copolymers, or surface-active agents, such as for example PEG-400 stearate, sorbitanemonooleate, PEG sorbitanemonooleate.

The polymer or a mixture of polymers is dissolved or dispersed in an organic solvent or in a mixture of solvents for application. The following are examples of suitable solvents: ethanol, isopropanol, n-propanol, acetone, ethyl acetate, methyl ethyl ketone, methanol, methylene chloride, tert. butanol, propylene glycol monomethyl ether and water.

Mixtures of solvents or mixtures of these solvents with water can also be used. Standard auxiliary materials, such as for example colloidal silicon dioxide, talcum and magnesium stearate, can be added to these for improved processing of the film coatings. All known methods for tablet or pellet filming, such as for example immersion board, immersion tube, dragée, Fluidized solids technique, Accela-Cota, Hi-Coater-, Oriacoater or Kugelcoater methods are suitable for the application and drying of the polymer film.

The person skilled in the art can determine the properties of the polymer films by simple preliminary tests. In this respect, it is of considerable importance that, after swallowing of the preparation, the transit of the intact capsule through the stomach and upper region of the small intestine is ensured.

The coated capsules are subjected for example to a test as regards the release of the active agent in a dissolution-rate testing apparatus with small rotary baskets according to USP.

For this purpose, the capsules are first of all exposed for two hours to artificial gastric juice. Then the medium is changed to artificial intestinal juice pH 6.8. After a further four hours, it is changed to artificial intestinal juice pH 7.2. During the entire period of the test, the concentration of the active agent in the medium is continuously evaluated, e.g. by means of a suitable HPLC method. During the test periods, the active agent should not be detectable in the artificial gastric juice or in the artificial intestinal juice pH 6.8, otherwise the transit of the intact capsule to the site where it is needed could not be guaranteed.

The following examples illustrate the invention without limiting it.

Example 1

The following active agent solution is put in oval soft gelatine capsules which are 5 minims in size:

Details in mg/capsule content after manufacture:

Cyclosporin A	25.0
Ethanol 96%	25.0
Polyoxyethylene (40) hydrogenated castor oil	87.5
Neutral oil	50.0
Di/Tri/Tetraglycerol fatty acid ester	62.5

Subsequently, two polymer films are applied to the dried soft gelatine capsules. For this purpose, 250,000 soft gelatine capsules are placed in an Accela-Cota (AC48). Of the first polymer solution, 15.0 kg is sprayed on and the solvent is continuously removed during the process. The temperature of the additional air for drying off the capsules is 35°C.

The first polymer solution comprises (details in % by wt.):

Ethylcellulose	5.0
Triacetin	1.0
Polyethyleneglycol 1500	0.6
Ethanol 96%	93.4

The second polymer solution comprises (details in % by wt.):

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HP-55)	8.0
Dest. acetylated glycerides	0.8
Acetone	46.0
Ethanol 96%	45.2

13.5 kg of the second solution is applied in the same apparatus. The temperature of the additional air is reduced to 30°C. When application of the film is complete, the temperature is raised to 40°C for the removal of residual solvents.

Example 2

The following solution of Tacrolimus is put in soft gelatine capsules, 8 minims in size:

Details of the capsule contents are mg per capsule after manufacture:

Tacrolimus	10.0
Polysorbate 80	270.0
Neutral oil	135.0
Sorbitane monolaurate	45.0

A cellulose acetate film is applied on to the dried capsules. For this purpose, 150,000 capsules are placed in a Driacoater (DR 1200) with solvent recovery system. The temperature of the additional air during the filming is set at 30°C. The sprayed polymer solution has the following composition:

Cellulose acetate	5.0
Polyethyleneglycol 4000	0.3
Acetone	80.0
Water	14.7

Example 3

A solution with the active agent Rapamycin is put in hard gelatine capsules of size "1". The details correspond to the capsule content in mg.

Rapamycin	5.0
Polysorbate 60	230.0
Polyethyleneglycol 400	190.0
Glycerol	5.0
1.2-propylene glycol	20.0
Total content	450.0

Add to this the empty weight of the capsule of 77 mg. Three polymer solutions are successively applied to these filled hard gelatine capsules (details in each case in % by wt.).

The composition of the first solution:

Hydroxypropylcellulose	7.5
Polyethyleneglycol 1500	0.5
Ethanol 96%	92.0

This polymer film is applied for sealing the capsules and aids the other stages of processing (undercoat).

The composition of the second solution:

Eudragit RS 300	27.0
Eudragit RL 300	6.0
Triethylcitrate	2.0
Talcum	2.5
Water	62.5

The composition of the third solution:

Hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate	10.0
Triethylcitrate	3.0
Talcum	3.0
Water	84.0

The filming takes place in a fluidized solids apparatus.

The temperature of the additional air during filming is 48°C.

The spray rate and the air throughput are adjusted so that the temperature of the outgoing air remains at 21°C.

Claims

1. Pharmaceutical preparation containing an immunosuppressive active agent in dissolved form in a starch capsule or hard or soft gelatine capsule coated with one or more polymer films.
2. Pharmaceutical preparation according to Claim 1, characterized in that it contains as active agent Rapamycin, Tacrolimus, Cyclosporin A or combinations of these active agents.
3. Pharmaceutical preparation according to Claim 1 or 2, characterized in that the capsule coating consists of a polymer from the group of cellulose derivatives, methacrylic acid derivatives, polyvinyl derivatives or their compounds.
4. Pharmaceutical preparation according to Claim 1, 2 or 3, characterized in that the hard or soft gelatine capsules are coated with a polymer film or several polymer films made of methyl-, ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, cellulose acetate propionate, hydroxypropyl-methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinyl acetate phthalate, methacrylic acid methylmethacrylate copolymers, methacrylic acid ethylacrylate copolymers, polymethylvinyl ether malonic acid anhydride copolymers, polymethylvinyl ether malonic acid ethyl, -isopropyl, -n-butylester copolymers or their compounds.
5. Pharmaceutical preparation according to at least one of Claims 1 to 4, characterized in that the concentration of active agent (w/w) in the encapsulated solution lies between 0.2 and 20%, preferably between 1 and 15%, and best of all between 2 and 10%.

6. Pharmaceutical preparation according to at least one of Claims 1 to 5, characterized in that the dissolved active agent is released from the capsule in the region of the small and/or large intestine in humans.

7. Pharmaceutical preparation according to one of Claims 1 to 6 for the treatment of Morbus Crohn and Colitis ulcerosa.

8. Method of manufacturing a pharmaceutical preparation according to one of Claims 1 to 6, characterized in that the active agent is dissolved in a solvent or a mixture of several solvents and other auxiliary materials which is suitable for encapsulation in starch capsules or gelatine capsules, in that the solution is put in a way known per se in starch capsules, or hard or soft gelatine capsules in measured doses, in that the capsules are sealed and the capsules are coated with a solution or dispersion of a polymer or polymer compound and are dried, whereby the coating process can be repeated one or more times.